

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxicodona/Naloxona Krka 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona/Naloxona Krka 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona/Naloxona Krka 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxicodona/Naloxona Krka 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de hidrocloreto de oxicodona (equivalente a 9 mg de oxicodona) y 5 mg de hidrocloreto de naloxona (como 5,45 mg de hidrocloreto de naloxona dihidrato, equivalente a 4,5 mg de naloxona).

Oxicodona/Naloxona Krka 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de hidrocloreto de oxicodona (equivalente a 18 mg de oxicodona) y 10 mg de hidrocloreto de naloxona (como 10,9 mg de hidrocloreto de naloxona dihidrato, equivalente a 9 mg de naloxona).

Oxicodona/Naloxona Krka 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de hidrocloreto de oxicodona (equivalente a 36 mg de oxicodona) y 20 mg de hidrocloreto de naloxona (como 21,8 mg de hidrocloreto de naloxona dihidrato, equivalente a 18 mg de naloxona).

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato

- Cada comprimido de liberación prolongada de 10 mg/5 mg contiene 66,45 mg de lactosa (como monohidrato).
- Cada comprimido de liberación prolongada de 20 mg/10 mg contiene 51,78 mg de lactosa (como monohidrato).
- Cada comprimido de liberación prolongada de 40 mg/20 mg contiene 103,55 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Oxicodona/Naloxona Krka 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos de liberación prolongada de color blanco, ovalados y ligeramente biconvexos, grabados con un «10» en una de las caras. Dimensiones: 9,5 mm × 4,5 mm.

Oxicodona/Naloxona Krka 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos de liberación prolongada de color rosa claro, ovalados y ligeramente biconvexos, grabados con un «20» en una de las caras. Dimensiones: 9,5 mm × 4,5 mm.

Oxicodona/Naloxona Krka 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos de liberación prolongada de color amarillo-parduzco, con forma capsular y ligeramente biconvexos, grabados con un «40» en una de las caras. Dimensiones: 14,0 mm × 6,0 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.

El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

Este medicamento está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Analgesia

La eficacia analgésica de hidroclicloruro de oxicodona/hidroclicloruro de naloxona es equivalente a la de las formulaciones de hidroclicloruro de oxicodona de liberación prolongada.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Salvo que se prescriba de otro modo, Oxicodona/Naloxona Krka debe administrarse de la forma siguiente:

Adultos

La dosis inicial habitual para un paciente no tratado previamente con opioides es de 10 mg/5 mg de hidroclicloruro de oxicodona/ hidroclicloruro de naloxona cada 12 horas.

Hay disponibles dosis más bajas para facilitar el ajuste de dosis cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajuste de dosis individual.

Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores en función de su experiencia previa con opioides.

La dosis diaria máxima de Oxicodona/Naloxona Krka es de 160 mg de hidroclicloruro de oxicodona y de 80 mg de hidroclicloruro de naloxona. La dosis máxima diaria está reservada para pacientes que se han mantenido previamente con una dosis diaria estable y que han comenzado a necesitar una dosis mayor. Si se considera un aumento de dosis, se debe prestar especial atención a los pacientes con la función renal comprometida y a pacientes con trastorno hepático moderado. Para pacientes que requieran dosis mayores, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar hidroclicloruro de oxicodona de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de hidroclicloruro de oxicodona de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional hidroclicloruro de oxicodona, puede verse modificado el efecto beneficioso de hidroclicloruro de naloxona sobre la función intestinal.

Si se suspende el tratamiento con Oxicodona/Naloxona Krka y se empieza a recibir otro opioide, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben Oxycodona/Naloxona Krka siguiendo una pauta habitual, necesitan analgésicos de liberación inmediata como «medicación de rescate» para el dolor irruptivo. Este medicamento es una formulación de liberación prolongada, y por tanto no está diseñado para el tratamiento del dolor irruptivo. Para el tratamiento del dolor irruptivo, una sola dosis de «medicación de rescate» consistirá en aproximadamente una sexta parte de la dosis diaria equivalente de hidrocloreuro de oxycodona. La necesidad de más de dos «dosis de rescate» al día suele indicar la necesidad de aumentar la dosis de este medicamento. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente, administrada dos veces al día, que mantenga una analgesia adecuada con la menor dosis de rescate posible durante el tiempo que se precise tratamiento analgésico.

Oxycodona/naloxona se toma en la dosis establecida, dos veces al día y en un horario fijo. Aunque la administración simétrica (la misma dosis por las mañanas que por las noches) en un esquema horario fijo (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes, dependiendo de la situación individual de dolor, pueden beneficiarse de una administración asimétrica, adaptada a su tipo de dolor. En general se elegirá la dosis analgésica mínima eficaz.

En el tratamiento del dolor de origen no maligno, la administración de dosis diarias de hasta 40 mg/20 mg de hidrocloreuro de oxycodona/ hidrocloreuro de naloxona suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

Para dosificaciones no administrables con esta dosis, hay disponibles otras presentaciones de este medicamento.

Duración de uso

Oxycodona/Naloxona Krka no debe ser administrado durante más de lo absolutamente necesario. Si, en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se precisa el tratamiento del dolor a largo plazo, se requieren controles regulares y minuciosos para determinar si es necesario un tratamiento adicional y en qué medida.

Cuando el paciente deje de necesitar terapia opioide, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad de cada paciente, como en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Un ensayo clínico ha demostrado que pacientes con insuficiencia hepática presentan un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto de oxycodona como de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxycodona (ver sección 5.2). La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce.

Oxycodona/Naloxona Krka debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). Oxycodona/naloxona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Un ensayo clínico ha demostrado que pacientes con insuficiencia renal presentan un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto de oxicodona como de naloxona (ver sección 5.2). Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia renal todavía no se conoce.

Oxicodona/Naloxona Krka debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de oxicodona/naloxona en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Oxicodona/Naloxona Krka se toma en la dosis establecida, dos veces al día y en un horario fijo.

Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente. Oxicodona/Naloxona Krka se debe tomar entero, y no dividirlo, romperlo, masticarlo o triturarlo (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria grave con hipoxia y/o hipercapnia.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Cor pulmonale.
- Asma bronquial grave.
- Íleo paralítico no inducido por opioides.
- Insuficiencia hepática moderada a grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El principal riesgo por exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Hay que tener precaución cuando se administra este medicamento a pacientes de edad avanzada o debilitados, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, pacientes con apnea del sueño, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis inducida por sustancias, coleditiasis, hiperplasia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares preexistentes, lesión craneal (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones.

Se debe advertir que tengan precaución a los pacientes que reciben IMAO o depresores del SNC.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opiáceos, incluido el hidrocloreuro de oxicodona y los medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, pueden provocar sedación, depresión respiratoria, coma y hasta la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se

toma la decisión de prescribir Oxycodona/Naloxona Krka concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben monitorizados de cerca para detectar posibles signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que estén pendientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

También debe tenerse precaución al administrar este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, es particularmente necesaria una vigilancia médica estricta.

La diarrea puede considerarse como un posible efecto de naloxona.

En pacientes tratados durante períodos prolongados, el cambio a oxycodona/naloxona puede provocar síntomas de abstinencia inicialmente. Estos pacientes pueden necesitar atención específica.

Oxycodona/naloxona no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de este medicamento puede producir dependencia física. Si se interrumpe el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con este medicamento, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides incluyendo oxycodona/naloxona. Este medicamento debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. El perfil del abuso de oxycodona sola es similar al de otros agonistas opioides potentes.

Para no alterar la liberación prolongada de los comprimidos de liberación prolongada, éstos se deben tragar enteros, no dividirlos, romperlos, masticarlos o triturarlos. Dividir, romper, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión conllevan una liberación más rápida de los principios activos pudiéndose absorber una dosis de oxycodona que podría resultar mortal (ver sección 4.9).

Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Adicionalmente, se debe considerar una reducción de la dosis o finalización de la terapia. Debido a la posibilidad de efectos adicionales, se debe alertar a los pacientes cuando estén tomando otros medicamentos sedantes en combinación con oxycodona/naloxona (ver secciones 4.5 y 4.7).

El uso concomitante de oxycodona/naloxona y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de oxycodona/naloxona, se debe evitar el uso concomitante.

No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de oxycodona/naloxona en niños y adolescentes menores de 18 años. Por este motivo no se recomienda su utilización en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de experiencia clínica en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estadios avanzados de cánceres digestivos y pélvicos. Por eso no se recomienda utilizar este medicamento en esta población.

No se recomienda este medicamento para preoperatorio ni para las 12–24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento posoperatorio con este medicamento depende del tipo y la magnitud de la intervención, del procedimiento anestésico elegido, de los demás medicamentos que reciba el paciente y de su estado concreto, por lo que es necesaria una minuciosa evaluación del beneficio/riesgo en cada paciente.

Se desaconseja totalmente cualquier abuso de este medicamento en drogadictos.

Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) hacen mal uso de este medicamento por vía parenteral, intranasal u oral, cabe esperar que se produzcan intensos síntomas de abstinencia —por la característica antagonista de naloxona sobre el receptor de opioides— o que aumenten los síntomas de abstinencia ya presentes (ver sección 4.9).

Este medicamento consta de una matriz polimérica dual destinada únicamente a su uso por vía oral. De un mal uso en forma de inyección parenteral de los componentes del comprimido de liberación prolongada (sobre todo el talco), cabe esperar que se produzcan necrosis tisular local y granulomas pulmonares, o se desencadenen otros efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Es posible que la matriz vacía del comprimido de liberación prolongada se haga visible en heces.

Los opioides, tales como oxicodona, pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal o en el eje gonadal. Algunos cambios que se han observado incluyen un incremento de la prolactina sérica y un descenso de cortisol y testosterona en plasma. Los síntomas clínicos pueden manifestarse a causa de estos cambios hormonales.

El uso de oxicodona/naloxona puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El empleo de oxicodona/naloxona como agente dopante puede poner en peligro su salud.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC. La dosis y duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Las sustancias que tienen un efecto depresor del SNC, incluyendo pero no limitado a: otros opioides, gabapentinoides, como pregabalina, ansiolíticos, hipnóticos y sedativos (incluyendo benzodiazepinas), antidepresivos, antipsicóticos, anti-histamínicos y antieméticos.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de oxicodona/naloxona. Se debe evitar el uso concomitante.

En personas tratadas simultáneamente con oxycodona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (INR o valor de Quick) en ambos sentidos.

Oxycodona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4, y parcialmente siguiendo la ruta del CYP2D6 (ver sección 5.2). Las actividades de estas vías metabólicas pueden ser inhibidas o inducidas por varios medicamentos administrados conjuntamente o por elementos de la dieta. De acuerdo a esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de este medicamento.

Inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidina y el zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de la oxycodona que podría producir un aumento de las concentraciones de oxycodona en plasma. Puede ser necesario una reducción de la dosis de oxycodona/naloxona y, por lo tanto, volver a titular.

Inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de la oxycodona y provocar un aumento del aclaramiento del medicamento, dando como resultado un descenso de las concentraciones de oxycodona en plasma. Se aconseja utilizarlo con precaución y también puede hacerse necesaria una titulación adicional para alcanzar un nivel adecuado de control del dolor.

Teóricamente, los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden causar descenso del aclaramiento de oxycodona, lo cual podría producir un incremento de las concentraciones de oxycodona en plasma. La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tuvo un efecto insignificante en la eliminación de oxycodona y tampoco tuvo influencia en los efectos farmacodinámicos de la oxycodona.

Los estudios metabólicos *in vitro* indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxycodona y naloxona.

La probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o naltrexona y la combinación de oxycodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre la utilización de oxycodona/naloxona en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxycodona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de este medicamento es relativamente baja (ver sección 5.2).

Tanto oxycodona como naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios en animales con la combinación de oxycodona y naloxona (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales a los que se administró oxycodona o naloxona como monofármaco, no han puesto de manifiesto efectos teratógenos ni embriotóxicos.

La administración prolongada de oxycodona durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, oxycodona puede causar depresión respiratoria en el

recién nacido. Este medicamento sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

Lactancia

Oxicodona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxicodona en leche y plasma es de 3,4:1, por lo que se pueden producir efectos en el lactante. No se conoce si naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de este medicamento son muy bajas (ver sección 5.2). No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo después de la administración de varias dosis de este medicamento. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con oxicodona/naloxona.

Fertilidad

No se dispone de datos referentes a fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de oxicodona/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Esto es más probable al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, o al cambiar desde otro tratamiento, así como cuando se administra conjuntamente con otros depresores del SNC. Los pacientes estabilizados con una dosis específica no se verán limitados necesariamente. Por lo tanto, los pacientes deben consultar con su médico si les está permitido conducir o utilizar máquinas.

Se debe informar a los pacientes tratados con oxicodona/naloxona y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino, que deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria en actividades donde la falta de alerta pueda poner a ellos mismos o a otros en riesgo de lesiones graves o muerte (por ejemplo, manejar maquinaria), hasta que dichos episodios recurrentes y la somnolencia hayan mejorado (ver también secciones 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reducción o pérdida del apetito			

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Pensamiento anómalo Ansiedad Estado de confusión Depresión Disminución de la libido Nerviosismo Inquietud	Dependencia farmacológica	Euforia Alucinaciones Pesadillas Agresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Somnolencia	Convulsiones ⁽¹⁾ Trastorno de la atención Disgeusia Trastorno del habla Síncope Temblor Letargo		Parestesia Sedación
Trastornos oculares		Problemas visuales		
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos cardíacos		Angina de pecho ⁽²⁾ Palpitaciones	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Sofocos	Disminución de la presión arterial Aumento de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Rinorrea Tos	Bostezos	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Boca seca Dispepsia Vómitos Náuseas Flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales	Eructos
Trastornos hepatobiliares		Elevación de las enzimas hepáticas Cólico biliar		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones cutáneas Hiperhidrosis			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares Contracciones musculares Mialgia		

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos renales y urinarios		Urgencia urinaria		Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga	Dolor torácico Escalofríos Síndrome de abstinencia al fármaco Malestar Dolor Edema periférico Sed		
Exploraciones complementarias		Disminución de peso	Aumento de peso	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesiones por accidentes		

⁽¹⁾ Particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones.

⁽²⁾ Sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria.

Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloreuro de oxicodona:

Debido a sus propiedades farmacológicas, hidrocloreuro de oxicodona puede producir depresión respiratoria, miosis, espasmo bronquial y espasmos de músculos no estriados, así como supresión del reflejo de la tos.

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Infecciones e infestaciones			Herpes simple	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad Disminución de la actividad Hiperactividad psicomotora	Agitación Trastornos de la percepción (p.ej., desrealización)		

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse Migraña Hipertonía Contracciones musculares involuntarias Hipoestesia Coordinación anómala		Hiperalgnesia
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición		
Trastornos vasculares		Vasodilatación		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia Íleo Úlceras bucales Estomatitis	Melena Sangrado gingival	Caries dental
Trastornos hepatobiliares				Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel	Urticaria	
Trastornos renales y urinarios	Disuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hipogonadismo		Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema Tolerancia al fármaco		Síndrome de abstinencia neonatal

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es/>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de oxicodona/naloxona puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxicodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides). Los síntomas de la sobredosis por oxicodona son miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, hipotonía, bradicardia e hipotensión. En casos más graves se puede producir coma, edema pulmonar no cardiogénico e insuficiencia circulatoria, que pueden conducir a la muerte del paciente.

Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas.

Tratamiento de intoxicación

El tratamiento del síndrome de abstinencia por sobredosis de naloxona debe ser sintomático, manteniendo al paciente en estricta observación.

Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxycodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p.ej., hidrocloreuro de naloxona de 0,4 a 2 mg por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2–3 minutos, en función de las necesidades clínicas. También se puede administrar una perfusión de 2 mg de hidrocloreuro de naloxona en 500 ml de cloruro sódico al 0,9 % o de dextrosa al 5 % (0,004 mg de naloxona/ml). La velocidad de la perfusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente.

Hay que considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

Se utilizarán las medidas de apoyo (ventilación artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de líquidos) que se consideren necesarias para combatir el shock circulatorio que acompaña a la sobredosis. Puede ser necesario un masaje cardíaco o la desfibrilación en caso de parada cardíaca o de arritmia. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Se mantendrá el metabolismo de líquidos y de los electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos; opioides; alcaloides naturales del opio; código ATC: N02AA55.

Mecanismo de acción

Oxycodona y naloxona tienen afinidad por los receptores opioides kappa, mu y delta del cerebro, médula espinal y órganos periféricos (por ejemplo, intestino). En estos receptores, oxycodona actúa como agonista del receptor opioide y se une a los receptores opioides endógenos del SNC. Por el contrario, naloxona es un antagonista puro que actúa sobre todos los tipos de receptores opioides.

Efectos farmacodinámicos

Debido al pronunciado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad de naloxona tras su administración oral es < 3 %, por lo que resulta improbable que tenga un efecto sistémico clínicamente relevante. Debido al efecto del antagonismo competitivo local por el receptor opioide que ejerce naloxona sobre la oxycodona en el intestino, la naloxona reduce los trastornos de la función intestinal habituales del tratamiento con opioides.

Eficacia clínica y seguridad

Para los efectos de los opiodes sobre el sistema endocrino, consultar la sección 4.4.

Los estudios preclínicos muestran distintos efectos de los opioides naturales en componentes del sistema inmunológico. La significación clínica de estos hallazgos no es conocida. No se sabe si oxycodona, un opioide semisintético, tiene efectos similares en el sistema inmunológico a los opioides naturales.

Analgesia

En un estudio doble ciego, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, en el que participaron 322 pacientes con estreñimiento inducido por opioides, los pacientes que recibieron tratamiento con hidrocloreuro de oxycodona/hidrocloreuro de naloxona tuvieron una media de una deposición espontánea (sin laxantes) completa adicional en la última semana de tratamiento, en comparación con los pacientes que siguieron utilizando dosis similares de hidrocloreuro de oxycodona en comprimidos de liberación prolongada ($p < 0,0001$). El uso de laxantes en las cuatro primeras semanas fue significativamente menor en el grupo de oxycodona/naloxona que en el grupo de oxycodona en monoterapia (31 % frente a 55 %,

respectivamente, $p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados similares en un estudio en el que participaron 265 pacientes no oncológicos, y en el que se compararon dosis diarias de hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con hidrocloreuro de oxicodona en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocloreuro de oxicodona

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de oxicodona administrada por vía oral es elevada, de hasta el 87 %.

Distribución

Una vez absorbida, oxicodona se distribuye por todo el organismo. Se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada del 45 %. Oxicodona atraviesa la placenta y se puede detectar en la leche materna.

Biotransformación

Oxicodona se metaboliza en el intestino y el hígado; se convierte en noroxicodona, oximorfona y diversos conjugados glucurónidos. Noroxicodona, oximorfona y noroximorfona se producen a través del sistema del citocromo P450. Quinidina reduce la producción de oximorfona en el ser humano, sin afectar sensiblemente a la farmacodinamia de oxicodona. La contribución de los metabolitos al efecto farmacodinámico general es insignificante.

Eliminación

Oxicodona y sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces.

Hidrocloreuro de naloxona

Absorción

La disponibilidad sistémica de naloxona administrada por vía oral es muy baja (< 3 %).

Distribución

Naloxona atraviesa la placenta. No se sabe si naloxona pasa a la leche materna.

Biotransformación y eliminación

La semivida plasmática es de una hora aproximadamente cuando se administra por vía parenteral. La duración de la acción depende de la dosis y de la vía de administración; el efecto es más prolongado cuando se administra mediante inyección intramuscular que cuando se hace por vía intravenosa. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Los principales metabolitos son naloxona glucurónido, 6- β -naloxol y su glucurónido.

Combinación de hidrocloreuro de oxicodona e hidrocloreuro de naloxona

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Las características farmacocinéticas de oxicodona de oxicodona/naloxona son equivalentes a las de los comprimidos de hidrocloreuro de oxicodona de liberación prolongada que se administran junto con comprimidos de hidrocloreuro de naloxona de liberación prolongada.

Todas las presentaciones de este medicamento son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de oxycodona/naloxona a sujetos sanos por vía oral, las concentraciones plasmáticas de naloxona son tan bajas que no es viable realizar un análisis farmacocinético. Para realizar un análisis farmacocinético se utiliza naloxona-3-glucurónido como parámetro subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de oxycodona aumentaron de media un 16 % y un 30 % respectivamente, tras un desayuno rico en grasas, en comparación con la toma en ayunas. Se consideró que este hecho carece de relevancia clínica, por lo que los comprimidos de liberación prolongada de oxycodona/naloxona pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

En estudios sobre el metabolismo del fármaco realizados *in vitro* se ha observado que es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes que afecten a oxycodona/naloxona.

Pacientes de edad avanzada

Oxycodona

Como media, el AUC_t de oxycodona aumentó un 118 % (IC 90 %: 103; 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la C_{max} de oxycodona aumentó un 114 % (IC 90 %: 102; 127). Como media, la C_{min} de oxycodona aumentó un 128 % (IC 90 %: 107; 152).

Naloxona

Como media, el AUC_t de naloxona aumentó un 182 % (IC 90 %: 123; 270) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la C_{max} de naloxona aumentó un 173 % (IC 90 %: 107; 280). Como media, la C_{min} de naloxona aumentó un 317 % (IC 90 %: 142; 708).

Naloxona-3-glucurónido

Como media, el AUC_t de naloxona-3-glucurónido aumentó un 128 % (IC 90 %: 113; 147) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la C_{max} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 127 % (IC 90 %: 112; 144). Como media, la C_{min} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 125 % (IC 90 %: 105; 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

Oxycodona

Como media, el AUC_{inf} de oxycodona aumentó un 143 % (IC 90 %: 111; 184), un 319 % (IC 90 %: 248; 411) y un 310 % (IC 90 %: 241; 398) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de oxycodona aumentó un 120 % (IC 90 %: 99; 144), un 201 % (IC 90 %: 166; 242) y un 191 % (IC 90 %: 158; 231) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2}$ de oxycodona aumentó un 108 % (IC 90 %: 70; 146), un 176 % (IC 90 %: 138; 215) y un 183 % (IC 90 %: 145; 221) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona

Como media, el AUC_t de naloxona aumentó un 411 % (IC 90 %: 152; 1112), un 11.518 % (IC 90 %: 4259; 31.149) y un 10.666 % (IC 90 %: 3944; 28.847) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de naloxona aumentó un 193 % (IC 90 %: 115; 324), un 5292 % (IC 90 %: 3148; 8896) y un 5252 %

(IC 90 %: 3124; 8830) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2}$ ni el correspondiente AUC_{inf} de naloxona debido a que los datos disponibles no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores del AUC_t .

Naloxona-3-glucurónido

Como media, el AUC_{inf} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 157 % (IC 90 %: 89; 279), un 128 % (IC 90 %: 72; 227) y un 125 % (IC 90 %: 71; 222) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 141 % (IC 90 %: 100; 197) y un 118 % (IC 90 %: 84; 166) y disminuyó un 98 % (IC 90 %: 70; 137) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 117 % (IC 90 %: 72; 161) y disminuyó un 77 % (IC 90 %: 32; 121) y un 94 % (IC 90 %: 49; 139) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

Oxicodona

Como media, el AUC_{inf} de oxicodona aumentó un 153 % (IC 90 %: 130; 182), un 166 % (IC 90 %: 140; 196) y un 224 % (IC 90 %: 190; 266) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de oxicodona aumentó un 110 % (IC 90 %: 94; 129), un 135 % (IC 90 %: 115; 159) y un 167 % (IC 90 %: 142; 196) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2}$ de oxicodona aumentó un 149 %, un 123 % y un 142 % en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona

Como media, el AUC_t de naloxona aumentó un 2850 % (IC 90 %: 369; 22.042), un 3910 % (IC 90 %: 506; 30.243) y un 7612 % (IC 90 %: 984; 58.871) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de naloxona aumentó un 1076 % (IC 90 %: 154; 7502), un 858 % (IC 90 %: 123; 5981) y un 1675 % (IC 90 %: 240; 11.676) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2}$ ni el correspondiente AUC_{inf} de naloxona debido a que los datos disponibles no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores del AUC_t . Los cocientes pueden haber resultado influidos por la imposibilidad de caracterizar completamente los perfiles plasmáticos de naloxona en personas sanas.

Naloxona-3-glucurónido

Como media, el AUC_{inf} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 220 % (IC 90 %: 148; 327), un 370 % (IC 90 %: 249; 550) y un 525 % (IC 90 %: 354; 781) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 148 % (IC 90 %: 110; 197), un 202 % (IC 90 %: 151; 271) y un 239 % (IC 90 %: 179; 320) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. En cuanto a la $t_{1/2}$ de naloxona-3-glucurónido, como media la variación entre las personas con insuficiencia renal y las personas sanas no fue significativa.

Abuso

Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos de liberación prolongada, este medicamento no se puede dividir, romper, triturar ni masticar, porque ello provoca una rápida liberación de los principios activos. Además la velocidad de eliminación de naloxona es más lenta cuando

se administra por vía intranasal. Ambas propiedades significan que el abuso de oxicodona/naloxona no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidroclicloruro de oxicodona/hidroclicloruro de naloxona por vía intravenosa en una proporción 2:1 produjo síntomas de abstinencia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos de estudios sobre la toxicidad de la combinación de oxicodona y naloxona para la reproducción.

En los estudios realizados con los componentes individuales se demostró que oxicodona no tiene efecto sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas de ambos sexos en dosis de hasta 8 mg/kg de peso corporal y que no indujo malformaciones en ratas en dosis de hasta 8 mg/kg ni en conejos en dosis de hasta 125 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, en conejos, cuando se utilizaron fetos individuales en la evaluación estadística, se observó un aumento relacionado con la dosis de las variaciones del desarrollo (incidencia aumentada de 27 vértebras presacras, pares extras de costillas). Cuando se llevó a cabo una evaluación estadística de estos parámetros con camadas, sólo aumentó la incidencia de 27 vértebras presacras, y sólo en el grupo de 125 mg/kg, dosis que produjo varios efectos farmacotóxicos en las hembras preñadas. En un estudio sobre el desarrollo pre- y posnatal en ratas F1 tratadas con 6 mg/kg/día, estos animales presentaron un peso corporal menor que el de las ratas control tratadas con dosis que reducen el peso materno y la ingestión de alimentos (NOAEL 2 mg/kg de peso corporal). No hubo efectos sobre los parámetros de desarrollo físico, reflexológico y sensorial, ni sobre los índices conductuales ni reproductivos. En los estudios convencionales sobre la toxicidad reproductiva con naloxona administrada por vía oral se demuestra que una dosis elevada no fue teratogénica ni embriotóxica/fetotóxica, y que no afectó al desarrollo perinatal/postnatal. En dosis muy elevadas (800 mg/kg/día), naloxona produjo un aumento de la cifra de crías muertas en el período inmediatamente posterior al parto, en dosis que produjeron toxicidad materna significativa (por ejemplo., pérdida de peso, convulsiones). Sin embargo, en las crías que sobrevivieron no se observaron efectos en el desarrollo ni en el comportamiento.

No se han realizados estudios de carcinogenicidad a largo plazo con la combinación de oxicodona/naloxona ni con oxicodona sola. En cuanto a naloxona, se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad durante 24 meses en ratas tratadas por vía oral con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Los resultados indican que, en estas condiciones, naloxona no es carcinogénica.

Oxicodona y naloxona por separado tienen potencial clastogénico en estudios *in vitro*. Sin embargo, en condiciones *in vivo* no se han observado efectos similares, ni siquiera en dosis tóxicas. Los resultados indican que se puede descartar con certeza suficiente que oxicodona/naloxona suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en las concentraciones terapéuticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa

Etilcelulosa

Diestearato de glicerol

Lactosa monohidrato

Talco (E553b)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Óxido de hierro rojo (E172) — solo en la dosis de 20 mg/10 mg

Óxido de hierro amarillo (E172) — solo en la dosis de 40 mg/20 mg

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC blanco — papel/Al a prueba de niños.

Blísteres de PVC/PVDC blanco — PET/Al, unidosos, precortados, a prueba de niños.

Tamaño de envase:

Blíster: 28 o 56 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster unidosos: 28 o 56 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oxicodona/Naloxona Krka 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. N° Reg.: 82.151

Oxicodona/Naloxona Krka 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. N° Reg.: 82.152

Oxicodona/Naloxona Krka 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. N° Reg.: 82.153

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).